



TITLE:

小胞体品質管理機構を担う2種の新規分子シャペロンの研究

AUTHOR(S):

永田, 和宏

CITATION:

永田, 和宏. 小胞体品質管理機構を担う2種の新規分子シャペロンの研究. 2004

ISSUE DATE:

2004-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/84934>

RIGHT:

学術雑誌掲載論文の抜き刷り、出版社に著作権許諾が得られていないため未掲載。

小胞体品質管理機構を担う2種の新規分子シャペロンの研究
(課題番号: 13308042)

平成13年度～平成15年度科学研究費補助金(基盤研究(A)(2))研究成果報告書

平成16年6月

研究代表者: 京都大学再生医科学研究所
永田 和宏

京 都 大 学 図 書



1040940439

附 属 図 書 館

小胞体品質管理機構を担う2種の新規分子シャペロンの研究

(課題番号: 13308042)

平成13年度～平成15年度科学研究費補助金(基盤研究(A)(2))研究成果報告書

平成16年6月

研究代表者: 京都大学再生医科学研究所

永田 和宏

はしがき

分泌蛋白質および膜蛋白質は、小胞体において正しい folding を受けるが、小胞体には、合成された蛋白質が正しく折り畳まれるまで保持し、正しい構造をとった蛋白質だけを分泌系へと輸送する〈正の品質管理機構〉と、どうしても正しい構造を取りえない変異蛋白質を、ユビキチン・プロテアソーム系による分解へとまわす〈負の品質管理機構〉が備わっている。

〈負の品質管理機構〉としては、変性タンパク質が蓄積されたということがシグナルとなって、次のような反応が引き起こされる。1) 分子シャペロンを合成誘導して、変性タンパク質の再生を促す、2) 作っても変性タンパク質ができてしまう状況下では、多くのタンパク質の翻訳を停止して、変性タンパク質の量を減少させる、3) 変性したタンパク質を分解処理する、4) アポトーシスによって、変性タンパク質を生じるような細胞ごと死滅させる、という4つの戦略である。

申請者らが発見した小胞体中の二つの新規分子シャペロン HSP47 と EDEM は、小胞体においてそれぞれ正と負の品質管理に関与していることが明らかになった。本研究では、それら2種の分子シャペロンによる正負両方の品質管理機構を明らかにすることを目的とする。具体的には、正の品質管理に関与する HSP47 が、どのように基質を認識し、それが正しい構造をとるまで小胞体中にとどめておくのか、また負の品質管理（小胞体関連分解・ERAD）の鍵となる分子である EDEM が、小胞体中のどのような蛋白質と相互作用することによって、基質をトランスロコンを通じて細胞質へ逆輸送し、分解へもっていくのかを明らかにする。

本基盤研究の3年間の実施期間中に、次のような新しい発見および研究の進展があった。

小胞体関連分解を通じて、新生タンパク質の品質管理機構に関わる新規タンパク質 EDEM は小胞体膜に局在するタンパク質であり、Mannose 8 型糖鎖を特異的に認識し、分解されるべき基質タンパク質の分解を促進する。EDEM は、小胞体中の別のシャペロン・カルネキシンと相互作用し、ミスフォールドしたタンパク質のみを特異的に認識して分解へまわすことを明らかにした。また、

EDEM の相同遺伝子をさらに 2 種発見し、その機能解析を進めた。

小胞体におけるコラーゲンの productive folding に関与する分子シャペロン HSP47 について、その機能解析を行った。HSP47 をノックアウトすると、コラーゲン繊維を形成する I 型コラーゲンの 3 重らせん構造形成に異常が起こる他、動物の発生に基本的に重要な基底膜形成に重要な役割をもつ IV 型コラーゲンの分子成熟にも異常が起こり、HSP47 がコラーゲンのなかでもっとも重要な I 型および IV 型コラーゲンの形成に必須の役割を担っていることを明らかにした。また、HSP47 遺伝子のノックアウトによって、マウスは受精後 11 日で胎生致死にいたり、HSP47 がほ乳類の発生にとって必須の遺伝子であることも明らかになった。

これらの発見については、いくつかの国際誌において、最近のトピックスとして紹介された。以下にその主なものをいくつかあげておく。

1. Hendershot, L. M. & Bulleid, N. J.: Protein-specific chaperones: The role of hsp47 begins to gel. *Current Biology*, 10:R912-R915, 2000
2. Braakman, I.: A novel lectin in the secretory pathway. *EMBO Reports*, 2:666-668, 2001
3. Wang, T. & Hebert, D. N.: EDEM an ER quality control receptor. *Nature Struct. Biol.*, 10:319-321, 2003
4. Smallridge, R.: Time for a trim. *Nature Review Mol. Cell Biol.*, 4:259, 2003
5. Sifers, R. N.: Protein degradation unlocked. *Science*, 299: 1330-1331, 2003

研究組織

研究代表者：永田 和宏（京都大学再生医科学研究所・教授）

研究分担者：久保田広志（京都大学再生医科学研究所・助手）

交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合 計
平成13年度	21,000	6,300	27,300
平成14年度	11,900	3,570	15,470
平成15年度	7,900	2,370	10,270
総 計	40,800	12,240	53,040

研究発表

(1) 学会誌等

Heat shock protein(HSP)47 and collagen are upregulated during neointimal formation in the balloon-injured rat carotid artery.

S.MURAKAMI, Y.TODA, T.SEKI, E.MUNETOMO, Y.KONDO, T.SAKURAI,
Y.FUKUKAWA, M.MATSUYAMA, T.NAGATE, N.HOSOKAWA & K.NAGATA
Atherosclerosis **157**:361-368(2001)

Molecular cloning of a novel ubiquitin-like protein,UBIN,that binds to ER targeting signal sequences

M.MATSUDA, T.KOIDE, T.YORIHUZI, N.HOSOKAWA & K.NAGATA
Biochem Biophys Res Commun. **280**:535-540(2001)

A single chain Fv fragment 2A3 specific for native lysozyme:Isolation from a human synthetic phage display antibody library and characterization.

M.KIKUCHI, C.TAKEDA, Y.TSUJIMOTO, S.ASADA & K.NAGATA
J. Biochem. **129**:237-242(2001)

Substrate recognition by the collagen-binding domain of clostridium histolyticum class I collagenase.

O.MATSUSHITA, T.KOIDE, R.KOBAYASHI, K.NAGATA & A.OKABU
J. Biol. Chem. **276**(12):8761-8770(2001)

Upregulation of HSP47 and collagen type III in the dermal fibrotic disease, keloid
M.NAITOH, N.HOSOKAWA, H.KUBOTA, T.TANAKA, H.SHIRANE, M.SAWADA,
Y.NISHIMURA & K.NAGATA

Biochem Biophys Res Commun. **280**:1316-1322(2001)

A novel ER α -mannosidase-like protein accelerates ER-associated degradation.

N.HOSOKAWA,I.WADA,K.HASEGAWA,T.YORIHUZI,L.O.TREMBLAY,
A.HERSCOVICS & K.NAGATA
EMBO Reports **2**(5):415-422(2001)

Mnl1p, an α -mannosidase-like protein in yeast *Saccharomyces cerevisiae*, is required for ER associated degradation of glycoproteins.

K.NAKATSUKASA, S.NISHIKAWA, N.HOSOKAWA, K.NAGATA & T.ENDO

J. Biol. Chem. **276**(12):8635-8638(2001)

Substrate recognition of collagen-specific molecular chaperone HSP47: contribution of arginine residue in the triple helical substrates.

T. KOIDE, Y.TAKAHASHI, S.ASADA, K. NAGATA & Y. ITO

Peptide Science 2000 (Ed. T. Shioiri) The Japanese Peptide Society, pp.159-162(2001)

Xaa-Arg-Gly triplets in the collagen triple-helix are dominant binding sites for the molecular chaperone HSP47.

T.KOIDE, Y.TAKAHARA, S.ASADA & K.NAGATA

J. Biol. Chem. **277**(8):6178-6182(2002)

Increased preload directly induces the activation of heat shock transcription factor 1 in the left ventricular overloaded heart.

J.NISHIZAWA, A.NAKAI, M.KOMEDA, T.BAN & K.NAGATA

Cardiovas. Res. **55**(2):341-348(2002)

α -mannosidase-like protein involved in quality control in the endoplasmic reticulum(ER).

N.HOSOKAWA & K.NAGATA

Glycoforum website "Beyond glycogens" (Ed. N.Taniguchi) Seikagaku Corporation, 6(2002)

Type XXVI collagen, a new member of the collagen family, is specifically expressed in the testis and ovary.

K.SATO, K.YOMOGIDA, T.WADA, T.YORIHUZI, Y.NISHIMUNE, N.HOSOKAWA & K.NAGATA

J Biol Chem. **277**(40):37678-37684(2002)

The Kruppel-like factor Zf9 and proteins in the Sp1 family regulate the expression of HSP47, a collagen-specific molecular chaperone.

K. YASUDA, K. HIRAYOSHI, H. HIRATA, H. KUBOTA, N. HOSOKAWA & K. NAGATA

J Biol Chem. **277**(47):44613-44622(2002)

Dual-site recognition of different extracellular matrix components by anti-angiogenic / neurotrophic serpin, PEDF.

N. YASUI, T. MORI, D. MORITO, O. MATSUSHITA, H. KOURAI, K. NAGATA, T. KOIDE
Biochemistry **42**(11):3160-3167(2003)

A time-dependent phase shift in the mammalian unfolded protein response.

H. YOSHIDA, T. MATSUI, N. HOSOKAWA, R. J. KAUFMAN, K. NAGATA & K. MORI
Develop. Cell. **4**(2):265-271(2003)

EDEM as an acceptor of terminally misfolded glycoproteins released from calnexin.

Y. ODA, N. HOSOKAWA, I. WADA & K. NAGATA
Science **299**(5611):1394-1397(2003)

Prevalence of HSP47 antigen and autoantibodies to HSP47 in the sera of patients with mixed connective tissue disease.

S. YOKOTA, H. KUBOTA, Y. MATSUOKA, M. NAITOH, D. HIRATA, S. MINOTA, H. TAKAHASHI, N. FUJII & K. NAGATA

Biochem Biophys Res Commun. **303**:413-418(2003)

Enhancement of endoplasmic reticulum(ER) degradation of misfolded null Hong Kong α 1-antitrypsin by human ER mannosidase I.

N. HOSOKAWA, L. O. TREMBLAY, Z. YOU, A. HERSCOVICS, I. WADA & K. NAGATA
J. Biol. Chem. **278**(28):26287-26294(2003)

Transcriptional regulation of the cytosolic chaperonin θ subunit gene, Cctq, by Ets domain transcription factors Elk-1, Sap-1a, and net in the absence of serum response factor.

Y.YAMAZAKI,H.KUBOTA,M.NOZAKI & K.NAGATA

J. Biol. Chem. **278**(33):30642-30651 (2003)

HSP47 as a collagen-specific molecular chaperone: function and expression in normal mouse development.

K.NAGATA

Seminars in Cell and Developmental Biology **14**:275-282 (2003)

The endoplasmic reticulum stress response is stimulated through the continuous activation of transcription factors ATF6 and XBP1 in *Ins2^{+Akita}* pancreatic β cells.

J.NOZAKI,H.KUBOTA,H.YOSHIDA,M.NAITOH,J.GOJO,T.YOSHINAGA,K.MORI,
A.KOIZUMI & K.NAGATA

Genes Cells **9**:261-270(2004)

Advanced glycation end products increase collagen-specific chaperone protein in mouse diabetic nephropathy.

S. OHASHI,H. ABE,T. TAKAHASHI,Y. YAMAMOTO,M. TAKEUCHI,H.ARAI,
K.NAGATA,T.KITA,H.OKAMOTO,H.YAMAMOTO,T. DOI

J. Biol. Chem. In press

(2) 口頭発表

=招待講演=

2001年

Kazuhiro Nagata & Nobuko Hosokawa :

EDEM, a putative mannose 8-lectin, is involved in the ER associated degradations(ERAD).

EuroConference and EMBO workshop, Sant Feliu de Guixols(Spain), May 29

Kazuhiro Nagata :

Quality control of the nascent proteins in the endoplasmic reticulum.

Max Planck Institute seminar, Martinsried(Germany), June 3

Kazuhiro Nagata & Nobuko Hosokawa :

Quality control in the ER; HSP47 and EDEM.

Joint Meeting:FEBS & PABMB,Lisbon(Portugal),July 2

永田和宏 :

分泌蛋白質の小胞体品質管理機構と分子シャペロン

第19回内分泌・代謝学サマーセミナー、名古屋市、7月12日

Nobuko Hosokawa & Kazuhiro Nagata :

A novel ER α -mannosidase-like protein accelerates ER-associated degradation.

8th CGGH Symposium "New paradigms of Molecular Chaperones in the Postgenome Era", Sapporo(Japan), August 7

Kazuhiro Nagata :

Roles of collagen-specific molecular chaperone HSP47 in tissue formation and development

8th CGGH Symposium "New paradigms of Molecular Chaperones in the Postgenome Era", Sapporo(Japan), August 8

永田和宏 :

分子シャペロンの機能と疾患

武田薬品セミナー、大阪市、9月21日

永田和宏：

分子シャペロンによる蛋白質の品質管理と病態

第24回健康指標プロジェクト例会、京都市、9月22日

内藤素子、久保田広志、山崎裕自、澤田正樹、永田和宏、西村善彦：

ケロイド、肥厚性瘢痕における分子シャペロン HSP47 と CCT の発現

第10回日本形成外科学会基礎学術集会、東京都、10月19日

永田和宏：

コラーゲン特異的分子シャペロンの作用機構と線維化疾患

第5回肝臓分子生物学会、京都市、10月27日

細川暢子、和田郁夫、永田和宏：

小胞体関連分解”シグナル”認識機構

第74回日本生化学会大会シンポジウム、京都、10月28日

永田和宏：

分子シャペロンによる蛋白質の品質管理と病態

札幌医科大学大学院特別講義（医学研究セミナー）、札幌市、11月1日

永田和宏：

小胞体における蛋白質の品質管理戦略：蛋白質の genetics と epigenetics

第23回日本基礎老化学会秋期シンポジウム、松本市、12月1日

細川暢子、永田和宏：

小胞体ストレスと小胞体関連分解

千里ライフサイエンスセミナー、豊中市、12月14日

2002年

永田和宏：

蛋白質の動態制御と品質管理、そしてその破綻

熊本大学医学研究科セミナー、熊本市、2月4日

細川暢子、永田和宏：

細胞環境を創るストレスタンパク質：コラーゲン特異的分子シャペロン HSP47
による細胞機能制御

文科省基盤Cシンポジウム「脳の形成」と「生活習慣病予防」に運動が必要な
わけを探る、東京都、3月1日

久保田広志：

アクチン、チューブリンのフォールディングを助ける分子シャペロン CCT

文科省基盤Cシンポジウム「脳の形成」と「生活習慣病予防」に運動が必要な
わけを探る、東京都、3月2日

永田和宏：

分子シャペロン・概説

日本薬学会第122年会シンポジウム、千葉市、3月26日

永田和宏：

コラーゲン特異的分子シャペロン HSP47 の発現制御と繊維化疾患の治療戦略

日本薬学会第122年会シンポジウム、千葉市、3月26日

永田和宏：

コラーゲン特異的分子シャペロン HSP47 による細胞機能制御

第34回日本結合組織学会学術大会・第49回マトリックス研究会大会合同会議
特別セッション、浜松市、4月4日

細川暢子：

小胞体関連分解(ERAD)に関与する、EDEM 蛋白質の機能解析

第55回日本細胞生物学会大会ワークショップ、横浜市、5月21日

Kazuhiro Nagata :

A collagen-specific molecular chaperone HSP47: function and transcriptional regulation.

Shriners Hospital seminar, Portland(USA), May 31

Kazuhiro Nagata :

Quality control of nascent and denatured proteins in the endoplasmic reticulum.

Northwestern University seminar, Evanston(USA), June 3

細川 暢子 :

糖蛋白質の小胞体関連分解

第7回病態と治療における「アミロイド」研究会、名古屋市、8月16日

内藤素子、鈴木義久、久保田広志、石川奈美子、呉潮帆、片岡和哉、永田和宏 :

ケロイドの病態形成と遺伝子

第11回日本形成外科学会基礎学術集会シンポジウム、仙台市、10月3日

永田和宏 :

ストレスに抗して生きる—細胞の環境適応戦略—

H14年度京都大学市民講座、京都市、10月26日

Kazuhiro Nagata, Yukako Oda & Nobuko Hosokawa :

Quality control of the nascent proteins in the endoplasmic reticulum

The 4th APOCB for Cell Biology Congress, Taipei(Taiwan), November 4

永田和宏 :

小胞体品質管理戦略と分子シャペロン

13th フォーラムインドーシン「生命機能と病の中の蛋白質フォールディング」、

熊本市、11月29日

久保田広志 :

ER ストレスの生化学的機構

第24回日本基礎老化学会シンポジウム、京都市、11月30日

永田和宏：

基底膜構築に必須の分子シャペロン：HSP47

大阪大学蛋白質研究所講演会「基底膜研究の新展開」、吹田市、12月5日

細川暢子、和田郁夫、永田和宏：

小胞体関連分解における EDEM 蛋白質の機能

第25回日本分子生物学会年会ワークショップ、横浜市、12月11日

永田和宏、小田裕香子、細川暢子：

小胞体におけるタンパク質の品質管理に関わる3つの糖鎖認識シャペロン様分子

第25回日本分子生物学会年会ワークショップ、横浜市、12月13日

2003年

永田和宏：

コラーゲン特異的分子シャペロン HSP47 と基底膜形成

大分医科大学セミナー、大分市、1月31日

永田和宏：

分子からアプローチする細胞機能制御

京都大学医工薬連携形成ワークショップ「活動長寿を目指す生体機能の時空制御学の確率」、京都市、3月7日

永田和宏：

小胞体における蛋白質の品質管理戦略

第26回日本医学会総会シンポジウム「細胞内情報伝達・分子細胞医学」、福岡市、4月4日

永田和宏：

タンパク質の一生ー誕生から死までの品質管理

九州大学大学院理学研究院生物科学特別講義、福岡市、4月24, 25日

永田和宏：蛋白質構造と ERAD - EDEM

分子シャペロンによる細胞機能制御

九州大学大学院理学研究院セミナー、福岡市、4月25日

野崎潤一、久保田広志、吉田秀郎、内藤素子、吉永侃夫、森和俊、小泉昭夫、

永田和宏：

アキタマウス β 細胞株における転写因子 ATF6 及び XBP1 活性化を介した小胞体シャペロンの誘導

第56回日本細胞生物学会大会ワークショップ「病気と細胞生物学」、大津市、5月15日

細川暢子、和田郁夫、長束優子、永田和宏：

小胞体品質管理に関わる EDEM 蛋白質の機能解析

第56回日本細胞生物学会大会ワークショップ「タンパク質：生と死の生物学」、大津市、5月16日

吉田秀郎、松居利江、細川暢子、永田和宏、森和俊：

小胞体ストレスに対する多段階的防御戦略

第56回日本細胞生物学会大会ワークショップ「タンパク質：生と死の生物学」、大津市、5月16日

松岡泰弘、久保田広志、安達栄治郎、永井尚子、細川暢子、永田和宏：

マウス Hsp47 ノックアウト胚様体における IV 型コラーゲンの分子構造異常及び基底膜の形成不全

第56回日本細胞生物学会大会ワークショップ「タンパク質：生と死の生物学」、大津市、5月16日

Kazuhiro Nagata, Yasuhiro Matsuoka, Toshihiro Marutani, Hiroshi Kubota：

HSP47：as a key molecule for molecular maturation of procollagen

5th Pan-Pacific Connective Tissue Societies Symposium, Ube, June 6

永田和宏 :

小胞体品質管理機構と ERAD・EDEM

第7回バイオストレス・レドックス [融合] セミナー、池田市、6月13日

Kazuhiro Nagata : HSP47 antigen and mitochondrial protein, HSP47 in the sera of patients

Quality Control Mechanism of the Unfolded Proteins in ER

The 7th International Congress(Genes, Gene Families and Isozymes),Berlin(Germany),

July 20

Kazuhiro Nagata :

HSP47 is essential for the molecular maturation of collagens and the formation of basement membranes.

Gordon Research Conferences(Collagen),New London(USA),July 29

細川暢子 :

糖タンパク質の小胞体関連分解

「糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能調節」第1回夏期シンポジウム、

浜松市、8月21日

Yukako Oda,Nobuko Hosokawa & Kazuhiro Nagata :

EDEM cooperates with calnexin in the ER associated degradation of unfolded proteins.

EURESCO Conferences(Biology of Molecular Chaperones),

Tomar(Portugal),September 1

Kazuhiro Nagata :

EDEM as one of key molecules in ER-associated degradation.

Institute for Research in Biomedicine Seminar,Bellinzona(Switzerland),September 5

Kazuhiro Nagata,Yukako Oda,Kazuyoshi Hirao & Nobuko Hosokawa :

Possible functions of EDEM in the ERAD of terminally misfolded proteins.

1st International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine,Quebec(Canada),

September 11

Kazuhiro Nagata :

Hiroshi Kubota, Shin-ichi Yokota, Yasuhiro Matsuoka, Toshihiro Marutani & Kazuhiro

Nagata : Prevalence of HSP47 antigen and autoantibodies against HSP47 in the sera of patients

with mixed connective tissue disease.

1st International Congress on Stress Responses in Biology and
medicine, Quebec (Canada), September 13

永田和宏 :

タンパク質の folding、folding 異常と品質管理

鳥取大学大学院医学研究科機能再生医科学専攻設置記念シンポジウム、米子市、
10月5日

永田和宏 :

小胞体におけるタンパク質の folding と品質管理

京都大学再生医科学研究所開所5周年シンポジウム、京都市、10月6日

永田和宏 :

小胞体分子シャペロン : タンパク質の folding から品質管理まで (Protein quality
control in the endoplasmic reticulum)

第76回日本生化学会大会マスターズレクチャー、横浜市、10月17日

Kazuhiro Nagata :

ER associated degradation and EDEM

第76回日本生化学会大会シンポジウム「細胞機能の発現と調節」、横浜市、
10月18日

細川暢子 :

糖タンパク質の小胞体関連分解

平成15年度生化学会近畿支部シンポジウム「細胞内品質管理のダイナミズム」、
京都市、11月21日

Kazuhiro Nagata :

ER-associated degradation: Possible function of EDEM.

10th Congress of the Federation of Asian and Oceanic Biochemists and Molecular Biologists, Bangalore (India), December 9

Nobuko Hosokawa, Kazuhiro Nagata :

ER Degradation of Glycoproteins

第26回日本分子生物学会年会シンポジウム「糖鎖細胞生物学の新展開—”あいまいさ”を越えて—、神戸市、12月11日

細川暢子 : 長井智徳、細川暢子、永田和宏 :

糖タンパク質の小胞体関連分解

第7回理研シンポジウム「生体分子の化学」、和光市、12月18日

永田和宏 :

小胞体における Protein Folding と分解

日本薬学会北陸支部特別講演会、金沢市、12月19日

2004年

永田和宏 :

小胞体関連分解：タンパク質の品質管理戦略

第77回日本薬理学会年会、大阪市、3月10日

=学会・研究会発表=

2001年

安田邦彦、塚本吉胤、永田和宏：

Hypoxia による高分子量ストレスタンパク HSP105 の誘導

第 54 回日本細胞生物学会大会、岐阜市、5月29日～6月1日

松岡泰弘、安達栄治郎、永井尚子、細川暢子、久保田広志、永田和宏：

HSP47 ノックアウト ES 細胞からの embryoid body の形成：基底膜形成異常

第 54 回日本細胞生物学会大会、岐阜市、5月29日～6月1日

関隆行、村上茂、戸田喜久、宗友栄二、近藤友紀子、櫻井孝信、大塚陽子、

松山誠孝、長手尊俊、細川暢子、永田和宏：

ラット頸動脈バルーン傷害後の血管平滑筋細胞における heat shock protein(HSP)47 とコラーゲンの発現亢進

第 54 回日本細胞生物学会大会、岐阜市、5月29日～6月1日

中務邦雄、西川周一、細川暢子、永田和宏、遠藤斗志也：

新規小胞体 α -mannosidase 様蛋白質 (Mnl1p) は糖蛋白質の小胞体蛋白質分解 (ERAD) に関与する

第 54 回日本細胞生物学会大会、岐阜市、5月29日～6月1日

加納ふみ、近藤久雄、細川暢子、永田和宏、村田昌之：

ヒンクワ細胞を用いた細胞周期依存的な ER ダイミクスの再構成と解析

第 54 回日本細胞生物学会大会ワークショップ「シグナル分子のイメージング」、岐阜市、5月30日

Katsu Takahashi, Toshihiro Marutani, Kenichiro Murakami, Tadahiko Iizuka, Kazuhiro Nagata：

Rescue for embryonic lethality of collagen binding chaperone HSP47 knock-out mice in first ranchial arch explant.

14th International Congress of Developmental Biology, Kyoto(Japan), July 8-12

Hiroshi Kubota, Shin-ichi Yokota, Yuzo Yamamoto, Yoshio Ysmaoka, Hideki Yanagi, Takashi Yura & Kazuhiro Nagata :

Upregulation of cytosolic shaperonin CCT in human colon and liver cancers.

8th CGGH Symposium, Sapporo(Japan), August 6-9

Kunihio Yasuda, Hiromi Hirata, Kazunori Hirayoshi, Nobuko Hosokawa & Kazuhiro Nagata :

Identification of cis-element regulates the cell type-specific expression of HSP47.

8th CGGH Symposium, Sapporo(Japan), August 6-9

Yasuhiro Matsuoka, Eijiro Adachi, Naoko Nagai, Nobuko Hosokawa, Hiroshi Kubota & Kazuhiro Nagata :

Hsp47-knockout embryonic stem cells are deficient in basement membrane formation during embryonic development.

8th CGGH Symposium, Sapporo(Japan), August 6-9

小出隆規、幸剛史、永田和宏 :

プロコラーゲンプロリン 4-水酸化酵素のペプチド結合の解析

第38回ペプチド討論会、長崎市、10月3日-5日

久保田広志、横田伸一、山本雄造、山岡義生、杉田かよ子、田中敏憲、白根博文、内藤素子、澤田正樹、柳秀樹、由良隆、永田和宏 :

シャペロニン CCT のガンにおける発現上昇

第74回日本生化学会大会、京都、10月25日-28日

安井典久、森戸大介、永田和宏、小出隆規 :

色素上皮由来因子 (PEDF) のコラーゲン認識

第74回日本生化学会大会、京都、10月25日-28日

高橋佳史、浅田真一、永田和宏、小出隆規 :

47-kD heat shock protein(HSP47)のプロコラーゲン認識

第74回日本生化学会大会、京都、10月25日-28日

小出隆規、幸剛史、永田和宏：

プロリン 4-水酸化酵素のプロコラーゲン認識

第 74 回日本生化学会大会、京都、10 月 25 日～28 日

加納ふみ、近藤久雄、細川暢子、永田和宏、村田昌之：

小胞体の細胞周期依存的ダイナミクスの再構成と生化学的解析

第 74 回日本生化学会大会、京都、10 月 25 日～28 日

野崎潤一、内藤素子、久保田広志、小泉昭夫、永田和宏：

インスリン変異体 "Mody" を有するアキタマウスより樹立した膵ラ氏島 β 細胞株
における小胞体ストレス応答

第 6 回臨床ストレス蛋白質研究会、小樽市、11 月 2 日～3 日

久保田広志、永田和宏：

細胞質シャペロニン Cctd 遺伝子の転写調節配列

第 24 回日本分子生物学会年会、横浜市、12 月 9 日～12 日

安田邦彦、平芳一法、平田普三、久保田広志、細川暢子、永田和宏：

コラーゲン特異的分子シャペロン、HSP47 の発現調節領域の同定

第 24 回日本分子生物学会年会、横浜市、12 月 9 日～12 日

山崎裕自、久保田広志、永田和宏：

細胞質シャペロニン CCT の θ サブユニットをコードする遺伝子 Cctq の転写活
性制御

第 24 回日本分子生物学会年会、横浜市、12 月 9 日～12 日

2002 年

Kunihiko Yasuda, Kazunori Hirayoshi, Nobuko Hosokawa, Kazuhiro Nagata：

Identification of cis-elements and transcription factors that regulate the tissue specific
expression of HSP47.

第 34 回日本結合組織学会学術大会・第 49 回マトリックス研究会大会合同会

議、浜松市、4月4日（口頭）

Yasuhiro Matsuoka, Eijiro Adachi, Naoko Nagai, Nobuko Hosokawa, Hiroshi Kubota,
Kazuhiro Nagata :

Embryoid bodies derived from HSP47-knockout embryonic stem cells are deficient in basement membrane formation during embryonic development.

第34回日本結合組織学会学術大会・第49回マトリックス研究会大会合同会議、浜松市、4月4日（口頭）

Takaki Koide, Yoshifumi Takahara, Shinichi Asada, Kazuhiro Nagata :

Substrate-binding specificity of HSP47, a procollagen-specific molecular chaperone.

第34回日本結合組織学会学術大会・第49回マトリックス研究会大会合同会議、浜松市、4月4日（口頭）

Takao Yoshida & Tadashi Maruyama

Archaeal group II chaperonin mediates protein folding in its *cis*-cavity with the closed built-in lid.

Cold Spring Harbor Meeting, Cold Spring Harbor (USA), May 1

佐藤啓二、蓬田健太郎、和田崇之、頼藤徹也、西宗義武、細川暢子、永田和宏：
新規コラーゲン様タンパク質、COL-TOの分泌タンパク質としての特徴
第55回日本細胞生物学会大会、横浜市、5月22日

山崎裕自、久保田広志、野崎正美、永田和宏：

細胞質シヤロニン CCT の θ サブユニットをコードする遺伝子 Cctq の転写制御

第55回日本細胞生物学会大会、横浜市、5月22日

野崎潤一、久保田広志、吉田秀郎、内藤素子、吉永侃夫、森和俊、小泉昭夫、永田和宏：

Insulin-Akita mouse より樹立した膵ラ氏島 β 細胞株における小胞体ストレス応答

第55回日本細胞生物学会大会、横浜市、5月23日

小田裕香子、細川暢子、和田郁夫、永田和宏：

ERAD 経路において EDEM と相互作用するタンパク質との解析

第 55 回日本細胞生物学会大会、横浜市、5 月 23 日

Kazuhiro Nagata：

Collagen-specific molecular chaperone HSP47 is essential for the correct folding and/or assembly of procollagen. Gene disruption and substrate recognition.

3rd International Symposium on Serpin Biology, Structure and Function, Chicago(USA), June 2-5

石川奈美子、内藤素子、久保田広志、呉溯帆、片岡和哉、山脇吉朗、永田和宏、鈴木義久：

ケロイドにおける stromyelin-3 の発現

第 11 回日本形成外科学会基礎学術集会、仙台市、10 月 3 日（口頭）

安井典久、森輝実、森戸大介、高麗寛紀、永田和宏、小出隆規：

色素上皮由来因子（PEDF）の細胞外マトリックス結合様式の解析

第 75 回日本生化学会大会、京都市、10 月 14 日～17 日

吉田尊雄、丸山正：

グループ 2 型シャペロニンの折り畳み反応に対するリン酸アナログの影響

第 75 回日本生化学会大会、京都市、10 月 14 日～17 日

松岡泰弘、安達栄治郎、永井尚子、細川暢子、久保田広志、永田 和宏：

Hsp47 ノックアウトマウス細胞は IV 型コラーゲンの分子成熟及び基底膜形成に異常をきたす

第 75 回日本生化学会大会、京都市、10 月 14 日～17 日

野崎潤一、久保田広志、吉田秀郎、内藤素子、吉永侃夫、森和俊、小泉昭夫、永田和宏：

転写因子 ATF6 及び XBP1 活性化を介した小胞体ストレス応答によるアキタマウス膵 β 細胞株小胞体シャペロンの誘導

第7回臨床ストレス蛋白質研究会、名古屋市、11月23日（口頭）

野崎潤一、久保田広志、吉田秀郎、内藤素子、吉永侃夫、森和俊、小泉昭夫、永田和宏：

インスリン-アキタマウス由来膵ラ氏島 β 細胞株における転写因子 ATP6 と XBP1 の活性化を介した小胞体ストレス応答

第25回日本分子生物学会年会、横浜市、12月11日～14日

小田裕香子、細川暢子、和田郁夫、永田和宏：

ERAD 経路における EDEM-calnexin complex の解析

第25回日本分子生物学会年会、横浜市、12月11日～14日

山崎裕自、久保田広志、野崎正美、永田和宏：

細胞質シャペロニン CCT シータサブユニットをコードする遺伝子 Cctq の Ets ファミリータンパク質 Elk-1, Sap-1a, Net による転写制御

第25回日本分子生物学会年会、横浜市、12月11日～14日

2003年

Yasuhiro Matsuoka, Eijichiro Adachi, Naoko Nagai, Nobuko Hosokawa, Hiroshi Kubota & Kazuhiro Nagata：

IMPAIRMENT OF BASEMENT MEMBRANE FORMATION IN EMBRYOID BODIES LACKING THE

GENE OF HSP47 DURING TO THE MATURATION OF TYPE IV COLLAGEN

第11回国際基底膜シンポジウム、木更津市、3月6日（口頭）

安井典久、森輝実、森戸大介、松下治、高麗寛紀、永田和宏、小出隆規：
血管新生阻害活性と神経分化・栄養活性を有する色素上皮由来因子（PEDF）
の細胞外マトリックス結合様式の解析

第50回マトリックス研究会記念大会、神奈川県三浦郡葉山町、3月21日

丸谷寿裕、山本章嗣、久保田広志、永井尚子、永田和宏：

HSP47 ノックアウトマウス胚における IV 型コラーゲンの小胞体内蓄積と基底

膜形成不全

第56回日本細胞生物学会大会、大津市、5月14日

久保田広志、永田和宏：

マウス細胞質シャペロニンのデルタサブユニットをコードする遺伝子 Cctd の転写調節機構

第56回日本細胞生物学会大会、大津市、5月15日

小田裕香子、細川暢子、和田郁夫、永田和宏：

ERAD における EDEM と calnexin の機能解析

第56回日本細胞生物学会大会、大津市、5月15日

平尾和義、森戸大介、長束優子、細川暢子、林崎良英、永田和宏：

EDEM に相同性を持つ小胞体内可溶性蛋白質の機能解析

第56回日本細胞生物学会大会、大津市、5月15日

山崎裕自、久保田広志、野崎正美、永田和宏：

細胞質シャペロニンシータサブユニットをコードする Cctq 遺伝子の Ets family protein(Elk-1,Sap-1a,Net)による転写制御

第56回日本細胞生物学会大会、大津市、5月15日

松居利江、吉田秀郎、細川暢子、永田和宏、森和俊：

哺乳動物小胞体ストレス応答に関与する IRE1-XBP1 経路の解析

第56回日本細胞生物学会大会、大津市、5月15日

Toshihiro Marutani,Akitsugu Yamamoto,Hiroshi Kubota,Naoko Nagai,Kazuhiro Nagata：

Hsp47 knockout mouse has no type IV collagen in basement membranes:accumulation in endoplasmic reticulum

5th Pan-Pacific Connective Tissue Societies Symposium,Ube,June 6

久保田広志、山崎裕自、安永卓生、北村朗、吉田尊雄、永田和宏：

Mckusick-Kaufman syndrome タンパク質の生化学的解析

第8回臨床ストレス蛋白質研究会、徳島市、11月28日（口頭発表）

丸谷寿裕、山本章嗣、永井尚子、久保田広志、永田和宏：

HSP47 ノックアウトマウスにおける IV 型コラーゲンの小胞体内保留による基底膜形成不全

第8回臨床ストレス蛋白質研究会、徳島市、11月28日（口頭発表）

吉岡寿麻子、迎寛、杉山奏子、角川智之、坂本憲穂、中山聖子、久保田広志、永田和宏、河野茂：

肺線維症における α -デフェンシンの関与と HSP47 の発現

第8回臨床ストレス蛋白質研究会、徳島市、11月28日（口頭発表）

久保田広志、永田和宏：

細胞質シャペロニンデルタサブユニット遺伝子 Cctd の発現調節を担う転写因子群の解析

第26回日本分子生物学会年会、神戸市、12月13日

山崎裕自、北村朗、吉田尊雄、久保田広志、永田和宏：

発生異常をおこすシャペロニン様タンパク質 MKKSP の分子生物学的解析

第26回日本分子生物学会年会、神戸市、12月13日

吉田尊雄、久保田広志、永田和宏：

細胞質シャペロニン CCT の組換え体サブユニット機能解析

第26回日本分子生物学会年会、神戸市、12月13日

A. Oguro, T. Sakurai, M. Otawa, K. Nagata & Y. Atomi :

Collagen specific molecular chaperone Hsp47 changes corresponding to gravity/mechanical stress in rat skeletal muscle.

43rd American Society for Cell Biology Annual Meeting, San Francisco(USA),

December 13-17

(3) 出版物=総説・著書=

分子シャペロンによる細胞機能制御 (まえがき)

永田和宏

「分子シャペロンによる細胞機能制御」(永田和宏・森正敬・吉田賢右共編)

シュプリンガー・フェアラーク東京 pp.i-iii(2001)

コラーゲン特異的分子シャペロン Hsp47

永田和宏

「分子シャペロンによる細胞機能制御」(永田和宏・森正敬・吉田賢右共編)

シュプリンガー・フェアラーク東京 pp.68-69(2001)

フォールディングによる品質管理

永田和宏

「分子シャペロンによる細胞機能制御」(永田和宏・森正敬・吉田賢右共編)

シュプリンガー・フェアラーク東京 pp.88-99(2001)

コラーゲン生合成に必須の分子シャペロン HSP47 と疾患

永田和宏

バイオサイエンスとインダストリーVol.59-10:35-36(2001)

分子シャペロンによる蛋白質の品質管理と病態

永田和宏

環境と健康「健康指標プロジェクトシリーズ」Vol.15,No.2:51-63(2002)

小胞体ストレスと小胞体関連分解

細川暢子、永田和宏

脳 2 1 Vol.5,No.2:14-18(2002)

小胞体ストレスと小胞体関連分解—小胞体品質管理に関与するマンノシダーゼ

様タンパク質—

細川暢子、永田和宏

グライコフォーラムサイト "Beyond glycogens" (谷口 直之編)

生化学工業 6(2002)

コラーゲン特異的分子シャペロン HSP 47 と繊維化疾患治療戦略

永田和宏

日本薬理学雑誌 121,pp4-14(2003)

小胞体でつくられたタンパク質の運命

細川暢子、永田和宏

実験医学 Vol.21,No7:892-897(2003)

EDEM による品質管理機構

細川暢子、永田和宏

生化学 第 75 巻第 6 号 : 512-519(2003)

基底膜がないっ！

永田和宏

細胞工学「1 枚の写真館」 Vol.22,No.8(2003)

タンパク質の品質管理とその破綻

永田和宏

実験医学増刊号「細胞内輸送研究の最前線」 Vol.21,No.14:205-213(2003)

小胞体における蛋白質の品質管理戦略

永田和宏

第 26 回日本医学会総会会誌 [I]:9(2003)

細胞質シャペロニン CCT と細胞増殖

久保田広志

臨床化学 Vol.32,No.2:139-146(2003)

細胞質シャペロニン CCT-最も複雑なシャペロン？-

久保田広志

蛋白質核酸酵素「細胞における蛋白質の一生」Vol.49,No.7:875-876(2004)

蛋白質のフォールディング監視機構

久保田広志、永田和宏

神経研究の進歩 in press

小胞体タンパク質品質管理と ERAD-EDEM 分子は糖蛋白質の ERAD を促進する-

細川暢子

蛋白質核酸酵素「細胞における蛋白質の一生」Vol.49,No.7:984-987(2004)

分子生物学・免疫学キーワード辞典(第2版)

永田和宏、宮坂昌之、宮坂信之、山本和彦編集

医学書院(2003)

タンパク質の品質管理と細胞の危機管理

永田和宏

蛋白質核酸酵素「細胞における蛋白質の一生」Vol.49,No.7:973-983(2004)

研究成果による工業所有権の出願・取得状況

なし